

# 慢性阻塞性肺疾病急性发作患者呼出气冷凝液炎症因子检测对预后的评估价值

吴玲芳<sup>1</sup> 尉理梁<sup>2</sup> 李永兴<sup>1</sup> 陶学芳<sup>1▲</sup>

1.绍兴文理学院附属医院呼吸内科,浙江绍兴 312000;2.绍兴文理学院附属医院中医科,浙江绍兴 312000

**[摘要]** 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病急性发作患者呼出气冷凝液炎症因子检测对患者预后的指导价值。方法 选择 2018 年 7 月至 2019 年 10 月本院收治的慢性阻塞性肺疾病急性发作患者 40 例,搜集所有患者的冷凝液,比较治疗前后机体氧代谢指标及肺功能指标,统计治疗前后炎症相关因子水平,及治疗前、治疗后 3 d、7 d 炎症因子变化趋势,并分析超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)水平与氧摄取率及第 1 秒用力肺活量(FEV<sub>1</sub>)的相关性。结果 治疗后机体氧摄取率高于治疗前( $P<0.05$ ),动脉血氧含量高于治疗前( $P<0.05$ ),治疗后 FEV<sub>1</sub> 高于治疗前( $P<0.05$ ),1 s 用力呼气容积/用力肺活量(FEV<sub>1</sub>/FVC)水平大于治疗前( $P<0.05$ ),治疗后 hs-CRP 及白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平均显著低于治疗前( $P<0.05$ ),随着时间的推移,患者炎症因子 hs-CRP 水平、IL-1 水平及 TNF- $\alpha$  水平均呈下降趋势( $P<0.05$ ),hs-CRP 水平与氧摄取率及 FEV<sub>1</sub> 值呈负相关。结论 慢性阻塞性肺疾病急性发作者行呼出气冷凝液检测,可通过冷凝液中炎症因子水平变化对患者预后进行预测。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病;急性发作;呼出气冷凝液;炎症因子;预后评估

**[中图分类号]** R563.1

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1673-9701(2021)06-0053-04

## Value of the detection of inflammatory factors in exhaled breath condensate of the patients with acute attacks of chronic obstructive pulmonary disease for the prognostic assessment

WU Lingfang<sup>1</sup> WEI Liliang<sup>2</sup> LI Yongxing<sup>1</sup> TAO Xuefang<sup>1</sup>

1.Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, China; 2.Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the guiding value of the detection of inflammatory factors in exhaled breath condensate(EBC) of the patients with acute attacks of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for the prognosis of the patients. **Methods** A total of 40 patients with acute attacks of COPD admitted to and treated in our hospital from July 2018 to October 2019 were selected. EBC of each of the selected patients was collected; the indexes of oxygen metabolism of the whole body and pulmonary function parameters before and after treatment were compared; the levels of inflammation-related factors before and after treatment and the changing trend of inflammatory factors before,3 d and 7 d after treatment were counted; the correlation between the level of high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and the extraction rate of oxygen (ERO<sub>2</sub>) and that between the level of hs-CRP and the forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) were analyzed. **Results** After treatment, the ERO<sub>2</sub> of the whole body was higher than that before treatment ( $P<0.05$ ), and the oxygen content of arterial blood(CaO<sub>2</sub>) was higher than that before treatment ( $P<0.05$ ). After treatment, the FEV<sub>1</sub> level was higher than that before treatment ( $P<0.05$ ), and the level of the forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity (FEV<sub>1</sub>/FVC) was higher than that before treatment( $P<0.05$ ). After treatment,the levels of hs-CRP,interleukin-1(IL-1), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were all significantly lower than those before treatment( $P<0.05$ ). With time, the levels of hs-CRP, IL-1 and TNF- $\alpha$  of inflammatory factors in the patients showed a downward trend ( $P<0.05$ ). The level of hs-CRP was negatively correlated with ERO<sub>2</sub> and the FEV<sub>1</sub> value. **Conclusion** The detection of the changes in the levels of inflammatory factors in the EBC of the patients with acute attacks of COPD can help to predict the prognosis of the patients.

**[Key words]** Chronic obstructive pulmonary disease; Acute attacks; Exhaled breath condensate; Inflammatory factors; Prognostic assessment

**[基金项目]** 浙江省医药卫生科技计划项目(2016KYA181);  
浙江省绍兴市卫生计生委科技计划项目(2017QN007)

▲通讯作者

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)在我国为呼吸内科最常见的疾病之一,其病理生理改变主要为肺部通气功能障碍,该病病程长,反复发展,治疗效果不理想,且随着年龄增长及病程的延长而严重程度加重<sup>[1]</sup>。晚期患者多出现呼吸衰竭而危及生命。目前临床针对稳定期 COPD者以预防为主,结合提高患者免疫能力及抵抗力进而减少本病急性发作<sup>[2]</sup>。故如何有效延缓疾病发展,降低患者病死率及致残率,提高患者生活质量是治疗重点<sup>[3]</sup>。

Hogman 等<sup>[4]</sup>研究认为慢性阻塞性肺疾病急性发作(Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者机体炎症相关因子水平显著升高,尤其在呼出气冷凝液中其水平显著升高。目前针对呼出气冷凝液水平的检查为无创安全可重复的一种检测技术,已经广泛应用于临床<sup>[5]</sup>。但目前极少有文献针对冷凝液中炎症因子变化与 AECOPD 治疗效果评估的相关性研究。为弥补以上不足,本研究主要通过采集慢性阻塞性肺疾病急性发作患者呼出气冷凝液,并分析其炎症性细胞因子水平与患者肺功能和氧摄取率之间的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2018 年 7 月至 2019 年 10 月本院收治的慢性阻塞性肺疾病急性发作患者 40 例,纳入标准<sup>[6]</sup>:所有患者均通过临床表现、肺功能检测等确诊,均对其冷凝液进行搜集;排除标准<sup>[7]</sup>:7 d 内行纤维支气管镜检查者;7 d 内行肺泡灌洗治疗者;3 d 内行支气管激发试验者;入组前 48 h 内使用呼吸机治疗者;入组前 48 h 内使用抗生素治疗者;合并严重心脏、肝脏及肾脏功能障碍者;合并精神疾病者以及拒绝入组者。男 31 例,女 9 例,年龄 55~70 岁,平均(65.00±2.00)岁, COPD 病程 5~35 年,平均(20.80±2.00)年,每年急性发作次数 1~3 次,平均(1.50±0.20)次,入组重症监护室总次数 1~4 次,平均(1.70±0.20)次。本研究经医院医学伦理委员会批准,且患者知情同意。

### 1.2 方法

针对入组者根据临床诊断与个体化病情发作,实施抗菌治疗、氧疗和(或)呼吸机治疗、加强营养、注意维持水电解质酸碱平衡等对症支持处理。针对呼吸冷凝液收集与保存:收集器皿使用德国 JAEGER 公司的 HAAK EK20 Eco Screen 型呼吸机冷凝液收集器进行,收集冷凝液前嘱咐患者平静卧床休息 15 min,并漱口后带鼻夹,随后用口包含住仪器口端,尽量行平静呼吸,15 min 过程中对呼吸期间冷凝液进行收集,一般

以标本量大的 2 mL 为标准,并与标本液化后,将其放置入冷冻管内于-70℃条件下保存备用,标本在采集过程中的口腔唾液嘱其主动通过吞咽动作咽下,有咳嗽则应中断标本搜集。

### 1.3 观察指标

比较治疗前后机体氧代谢指标及肺功能指标,统计治疗前后炎症相关因子水平,及治疗前、治疗后 3 d 和 7 d,炎症因子变化趋势,并分析超敏-C 反应蛋白(Hypersensitive-C reactive protein, hs-CRP)水平与氧摄取率及第 1 秒用力肺活量(Forced vital capacity in the first second, FEV<sub>1</sub>)的相关性。

### 1.4 评价标准

1.4.1 氧摄取率<sup>[8]</sup> 主要反映血红蛋白与氧的亲合能力,正常值为 25%~33%。

1.4.2 动脉血氧含量<sup>[8]</sup> 使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,正常值为 8.55~9.45 mmol/L。

1.4.3 FEV<sub>1</sub><sup>[8]</sup>及 FEV<sub>1</sub>/FVC 最大深吸气后做最大呼气,并以最大呼气时第 1 秒内可呼出的气体总量;FEV<sub>1</sub>/FVC:第 1 秒用力呼气量占所有呼气量的比例。

1.4.4 炎症因子<sup>[9]</sup> 均采用酶联免疫吸附测定法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定,肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)成人参考值为 1~10 ng/mL,白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)成人参考值 21~53 ng/mL,hs-CRP 成人参考值<10 mg/L。

### 1.5 统计学处理

应用 SPSS 21.0 统计学软件(IBM 公司)进行数据处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验,组间率的比较采用  $\chi^2$  检验,相关性分析采用 *Pearson* 法, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后机体氧代谢指标比较

治疗后机体氧摄取率高于治疗前(*P*<0.05),动脉血氧含量高于治疗前(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 治疗前后机体氧代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

	<i>n</i>	氧摄取率(%)	动脉血氧含量(mL/L)
治疗前	40	24.00±1.20	81.90±5.00
治疗后	40	33.50±3.40	150.50±10.30
<i>t</i> 值		16.664	37.895
<i>P</i> 值		0.000	0.000

### 2.2 治疗前后机体肺功能相关指标比较

治疗后 FEV<sub>1</sub> 高于治疗前(*P*<0.05),FEV<sub>1</sub>/FVC 水平大于治疗前(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 治疗前后机体肺功能相关指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

	n	FEV <sub>1</sub> (%)	FEV <sub>1</sub> /FVC
治疗前	40	41.00±2.00	49.00±3.00
治疗后	40	62.60±2.40	61.90±2.90
t 值		43.728	19.553
P 值		0.000	0.000

### 2.3 治疗前后炎症相关因子水平比较

治疗后 hs-CRP 及 IL-1、TNF-α 水平均显著低于治疗前( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 治疗前后炎症相关因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

	n	hs-CRP(mg/L)	IL-1(ng/mL)	TNF-α(ng/mL)
治疗前	40	25.00±0.60	79.20±5.60	15.40±0.50
治疗后	40	7.10±0.20	28.00±3.20	10.00±0.20
t 值		179.000	50.206	63.420
P 值		0.000	0.000	0.000

### 2.4 治疗过程中炎症相关因子变化趋势

治疗前、治疗后 3 d 及治疗后 1 周,hs-CRP 水平分别为(25.00±0.60)mg/L,(13.30±0.30)mg/L 和(7.10±0.20)mg/L,IL-1 水平分别为(79.20±5.60)ng/mL,(56.50±4.30)ng/mL 和 (28.00±3.20)ng/mL,TNF-α 水平分别为(15.40±0.50)ng/mL,(11.10±0.40)ng/mL 和(10.00±0.20)ng/mL,随着时间的推移,患者炎症因子 hs-CRP、IL-1 及 TNF-α 水平均呈下降趋势( $F=11.03, 15.325, 9.637, P<0.05$ )。见图 1。

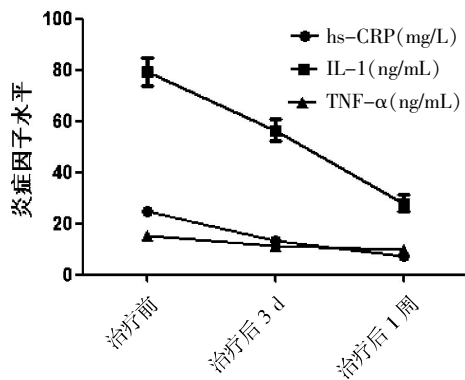


图 1 治疗过程中炎症相关因子变化趋势

### 2.5 hs-CRP 水平与氧摄取率相关性分析

hs-CRP 水平与氧摄取率呈负相关( $r=-0.9760, P=0.000<0.05$ )。见图 2。

### 2.6 hs-CRP 水平与 FEV<sub>1</sub> 相关性分析

hs-CRP 水平与 FEV<sub>1</sub> 值呈负相关( $r=-0.9227, P=0.000<0.05$ )。见图 3。

## 3 讨论

随着我国空气质量等公共问题日益严峻,肺部相

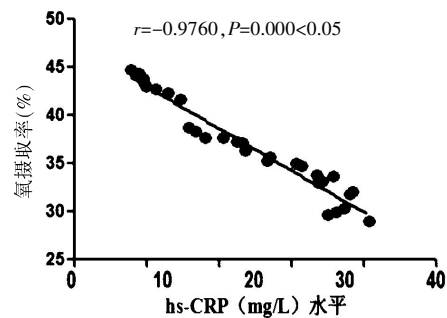


图 2 hs-CRP 水平与氧摄取率相关性分析

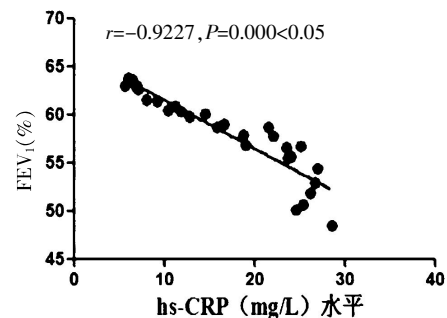


图 3 hs-CRP 水平与 FEV<sub>1</sub> 相关性分析

关疾患发生率显著增加,尤其是老年人群,虽然我国平均生存年龄有所增加,我国老年人群中患有慢性阻塞性肺疾病发病率与致死率均居世界第一,本病治疗效果不甚理想,反复发作而导致患者病情加重甚至死亡<sup>[10]</sup>。随着本病并存的延长及急性发作而需入重症监护室行呼吸机支持治疗<sup>[11]</sup>。以往针对本病病情的评估主要通过患者的临床表现、血气分析检查、肺功能测定等,其不能有效且直观的反应肺部炎症状况<sup>[12]</sup>。呼出气冷凝液检测为近年应用于临床的一种无创呼吸道呼吸功能分析指标,其能有效的了解患者肺组织中炎症因子水平,且对患者呼吸功能无干扰,其安全性及有效性均较高<sup>[13]</sup>。

本研究针对慢性阻塞性肺病患者呼出气冷凝液中炎症因子进行分析,并比较急性发作与稳定期患者中机体氧代谢指标发现,观察组机体氧摄取率低于对照组,动脉血氧含量低于对照组,另外针对两组肺功能相关指标比较发现,观察组 FEV<sub>1</sub> 低于对照组,FEV<sub>1</sub>/FVC 水平小于对照组,提示 AECOPD 患者机体氧代谢指标显著降低,存在氧供需障碍,肺功能水平显著降低。同时针对两组炎症相关因子水平比较显示,观察组 hs-CRP 及 IL-1、TNF-α 水平均明显高于对照组。证实慢性阻塞性肺疾病急性发作者其呼出气冷凝液中炎症相关因子水平显著高于稳定期患者。

针对治疗过程中炎症相关因子变化趋势研究显示,随着时间的推移,患者炎症因子 hs-CRP 水平、IL-1 水平及 TNF-α 水平均呈下降趋势。提示在治疗有效前提下,AECOPD 患者随着治疗效果的显现,冷凝液中炎症因子水平呈明显下降趋势,是间接反应治疗有

效性与否的相关指标<sup>[4]</sup>。最后针对 COPD 患者体内 hs-CRP 水平与氧摄取率及 FEV<sub>1</sub> 水平研究发现,hs-CRP 水平与氧摄取率及 FEV<sub>1</sub> 水平均呈负相关。

呼出气冷凝液临床上主要指通过冷却呼出气所获得的液体样本,其主要由水蒸气、一氧化碳及一氧化氮等挥发性物质、尿素及白三烯等挥发性有机物、亚硝酸盐及脂类代谢产物等多种非挥发性物质、及多种炎症性细胞因子组成。其中炎症性细胞因子水平与血清水平具有显著相关性<sup>[5]</sup>。针对 COPD 患者呼出气冷凝液中炎症因子的检测是近年兴起的一种安全有效的临床检查方法,因其内炎症因子水平较高,能直接反映 COPD 患者的病情严重程度<sup>[6]</sup>。其有效的避开慢性阻塞性肺疾病发生发展各生理过程,操作简单快捷,可重复,安全性高<sup>[7]</sup>,可用于各年龄阶段患者<sup>[8]</sup>,是实时反映患者呼吸道炎症症状的理想测定方法<sup>[9-22]</sup>。

综上所述,慢性阻塞性肺疾病急性发作者行呼出气冷凝液检测,可通过冷凝液中炎症因子水平变化对患者预后进行预测。

#### [参考文献]

- 黄明儒,杨玉萍,许忠波,等.礞石滚痰丸加减对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼出气冷凝液 IL-17、IL-10、8-iso-PG 的影响[J].中医药通报,2019,18(2):40-43,18.
- 刘海平,黄平,杜秀芳.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清和呼出气冷凝液中肺表面活性蛋白 D 与趋化因子配体 18 的表达及其临床意义[J].中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(2):204-207.
- 李晶,张固琴,杨炯.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者治疗前后呼出气冷凝液中髓过氧化物酶的检测及其意义[J].内科急危重症杂志,2014,20(4):241-243.
- Hogman M. Innovative exhaled breath analysis with old breathing manoeuvres—is there a problem or an advantage?[J]. J Breath Res, 2017, 11(3): 91-101.
- Maniscalco M, Motta A. Metabolomics of exhaled breath condensate: A means for phenotyping respiratory diseases?[J]. Biomark Med, 2017, 11(6): 405-407.
- 许莹. 前列地尔脂微球载体制剂对 COPD 患者肺功能及呼出气冷凝液中 ET-1、IL-6、TNF- $\alpha$  的影响[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(4): 391-394.
- 熊小明,童国强,付云杰,等.支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者呼出气冷凝液和血清 8-isoPG、MPO、LTB<sub>4</sub>、IL-6 的测定及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(4): 649-652.
- 柯耀棋,李向阳,杨帅,等.不同时期慢性阻塞性肺疾病患者呼出气冷凝液及血清 IL-17、IL-18、IL-32、KL-6 表达水平[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 173-175.
- 薛华,李满祥,施大为.慢性阻塞性肺疾病急性加重期并肺动脉高压患者呼出气一氧化氮浓度变化及其临床意义[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(6): 158-160.
- 李婕,赵磊.前列地尔对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者呼出气冷凝液中内皮素-1、白介素-6 的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(6): 892-896.
- 刘翱,徐健,杨伟康,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者治疗前后呼出气冷凝液 pH 变化及临床意义[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2009, 2(1): 23-26.
- 张扬,陈建荣,陶一江,等.检测呼出气冷凝液中一氧化氮和 8-异前列腺素对慢性阻塞性肺疾病的临床意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(2): 160.
- Aksenov AA, Zamuruyev KO, Pasamontes A, et al. Analytical methodologies for broad metabolite coverage of exhaled breath condensate[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2017, 33(14): 1061-1062.
- Hao W, Li M, Zhang C, et al. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate and peripheral blood of healthy donors and stable COPD patients[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, 41(2): 224-230.
- Sng JJ, Prazakova S, Thomas PS, et al. MMP-8, MMP-9 and neutrophil elastase in peripheral blood and exhaled breath condensate in COPD[J]. COPD, 2017, 14(2): 238-244.
- 刘洋,于盼,韩金花,等.清肺定喘汤联合西药对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者肺功能、呼出气冷凝液及 FeNO 的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(6): 27-32.
- 曹森英,孙健,秦娥,等.老年稳定期慢性阻塞性肺疾病患者呼出气冷凝液 sTREM-1 水平与肺动脉高压的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2019, 57(19): 51-54.
- Montuschi P, Santini G, Mores N, et al. Breathomics for assessing the effects of treatment and withdrawal with inhaled beclomethasone/formoterol in patients with COPD[J]. Front Pharmacol, 2018, 17(9): 258-261.
- Gorska K, Nejman-Gryz P, Paplinska-Goryca M, et al. Comparative study of IL-33 and IL-6 levels in different respiratory samples in mild-to-moderate asthma and COPD[J]. COPD, 2018, 15(1): 36-45.
- Lin X, Wu Z, Fan Y, et al. Correlation analysis of surfactant protein A and surfactant protein D with lung function in exhaled breath condensate from lung cancer patients with and without COPD[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 4948-4954.
- 涂力,翁恒,陈力舟,等. AECOPD 患者呼出气冷凝液中降钙素原检测及其价值评价[J]. 中外医学研究, 2019, 17(16): 66-67.
- 谢日禧,姜松鹿.痰热清注射液联合抗菌药物治疗中老年慢性阻塞性肺疾病急性发作疗效观察[J]. 西部中医药, 2020, 33(5): 88-90.

(收稿日期:2020-06-13)